



FACULTAD DE FARMACIA
UNIVERSIDAD COMPLUTENSE

TRABAJO FIN DE GRADO
TÍTULO: USO DE NANOPARTÍCULAS EN
LAS FORMULACIONES DE ACICLOVIR

Autor: Andrea Sánchez Belloso

D.N.I.: 02293583-T

Tutor: Begoña Elorza Barroeta

Convocatoria: Febrero

Índice

1. RESUMEN	2
ABSTRACT	2
2. INTRODUCCIÓN Y ANTECEDENTES	3
3. OBJETIVOS	9
4. MATERIAL Y MÉTODOS	9
VÍA BUCAL	11
VÍA PARENTERAL	11
VÍA TÓPICA	13
6. CONCLUSIONES	14
7. REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS	15

1. Resumen

El virus herpes simplex (1 y 2) es un virus de ADN que se replica en las células epiteliales y que es capaz de mantenerse latente y reactivarse ante una situación de inmunodepresión. Puede provocar herpes orofaríngeo, herpes genital, panadizo herpético e incluso encefalitis herpética en los casos más graves. El aciclovir (ACV) es un análogo del nucleósido 2'-desoxiguanosina que inhibe la ADN polimerasa del virus y hoy en día es el fármaco más utilizado para su tratamiento. Se usa por vía oral, parenteral y tópica. Sin embargo, tiene problemas de biodisponibilidad oral debido a su baja permeabilidad a través del tracto gastrointestinal y de penetración por la piel debido a su hidrofilia y a sus dificultades de absorción ($\log P$ octanol/agua a 20°C: -1.2). Esto resulta complicado de afrontar de cara al tratamiento, ya que exige numerosas tomas al día y esto además incrementa la tendencia a padecer efectos secundarios. Para intentar solventarlo, se estudia la mejora de la eficacia del tratamiento con aciclovir mediante el uso de nanopartículas en su formulación. Esto permite obtener un menor tamaño de partícula, lo que favorecería la absorción y la llegada al sitio diana del principio activo en las diferentes vías de administración que podemos utilizar.

Abstract

Herpes simplex virus (1 and 2) is a DNA virus which is replicated in epithelial cells and it has the ability to enter latency. Immunosuppression can caused its reactivation. This virus produce oral herpes, genital herpes, herpetic whitlow or herpes infection of the brain in several cases. Acyclovir (ACV) is a synthetic analog of the nucleoside 2'-desoxiguanosine that inhibits viral DNA polymerase. Actually, is the most used medication for the treatment of the herpes simplex virus. However, oral bioavailability of acyclovir is limited, primarily because of low permeability across the gastrointestinal membrane. It also has poor permeation properties because of its hydrophilicity. This is difficult in order to face the treatment because it requires numerous times daily and this increases side effects. In order to solve this, using nanoparticles in the formulation is studying for improving the efficiency of acyclovir. It helps to obtain smaller particle size, which makes the absorption better and helps the active substance to arrive to the target site.

2. Introducción y antecedentes

La familia *Herpesviridae* se caracteriza por tener en su estructura una doble hebra de ADN, nucleocápside icosaédrico y envoltura glicoproteica. Sus propiedades biológicas son: ubicuidad, latencia y capacidad para transformar células ⁽¹⁾. Los virus que pertenecen a esta familia vírica son los siguientes:

- Subfamilia **Alphaherpesviridae**:
 - Género *Simplexvirus*: VHS-1, VHS-2 (Virus herpes simplex 1 y 2)
 - Género *Varicellovirus*: VVZ (Virus varicela-zóster)
- Subfamilia **Betaherpesviridae**:
 - Género *Roselovirus*: VHH-6, VHH-7 (Virus del herpes humano)
 - Género *Cytomegalovirus*: CMV (Citomegalovirus)
- Subfamilia **Gammaherpesviridae**:
 - Género *Rhadinovirus*: Gammaherpesviridae
 - Género *Lymphocryptovirus*: VEB (Virus de Epstein-Barr)

La **estructura** del virus VHS presenta un genoma compuesto por una doble hebra de ADN. El genoma del virus se rodea por un cápside icosaédrico proteico compuesto por 162 capsómeros cilíndricos. La cubierta más externa del virus se corresponde con una envoltura en cuya bicapa lipídica se encuentran embebidas glicoproteínas virales a través de las que el virus se une a la célula hospedadora. Entre la cápside y la envoltura lipídica se localiza el tegumento, de carácter proteico.

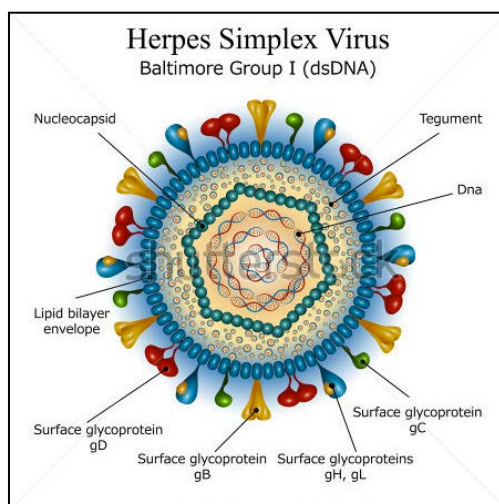


Fig.1. Esquema del virus VHS.

El mecanismo de **replicación** del virus VHS es el siguiente: después de la adherencia de los viriones a la célula hospedadora, se fusiona la envoltura externa del virus con la membrana celular y se libera el nucleocápside dentro del citoplasma celular. Posteriormente, se desprende el ADN viral y llega al núcleo celular. Allí se produce la expresión de tres clases de genes: inmediatamente precoces (alfa), precoces (beta) y tardíos (gamma). Esta expresión se produce en una secuencia temporal regulada de forma que la expresión previa de los primeros es necesaria para la expresión de los siguientes. Tras la replicación del genoma vírico y la síntesis de las proteínas estructurales, el ensamblaje del virus se produce en el núcleo celular. Desde allí, el virus es transportado a través del citoplasma hasta la membrana celular, donde se produce la liberación de los viriones. El VHS contiene glicoproteínas en su estructura y una de ellas es la que provee de especificidad antigénica al VHS e induce una respuesta de anticuerpos que permite su distinción entre los tipos 1 y 2.

Patogenia del VHS. Tras la exposición de la piel o las mucosas al VHS, éste se replica localmente en las células epiteliales, lo que provoca su lisis y desencadena una respuesta inflamatoria. Esto es lo que produce la lesión característica de la infección, que consiste en una vesícula de pared fina sobre una base antiinflamatoria. Los vasos y ganglios linfáticos regionales se afectan simultáneamente y si continúa la replicación del virus, puede producirse viremia y diseminación visceral si el paciente no es inmunocompetente. VHS-1 invade la mucosa de la cavidad oral, y posteriormente se localiza en el ganglio del trigémino, y VHS-2 invade células de la mucosa genital y después los ganglios nerviosos sacros ⁽²⁾. Tras la infección primaria, el virus es objeto de transporte intraxonar hacia las células de los ganglios sensitivos donde establece la latencia. La reactivación del virus latente puede ser espontánea, pero se asocia con mayor frecuencia a estados de inmunosupresión, estrés emocional, cambios hormonales, exposición a los rayos ultravioleta o lesión tisular. Una vez reactivado el virus, es transportado de forma anterógrada a través del axón de la célula nerviosa hacia la zona mucocutánea, donde produce de nuevo la infección lítica.

Respuesta inmunológica del VHS. La infección por el VHS está influida por la inmunidad celular y la humoral. Se ha observado que los pacientes inmunodeprimidos con defectos en la inmunidad celular experimentan infecciones más graves por VHS que los pacientes con defectos en la inmunidad humoral.

Cuadros clínicos causados por VHS. Dependen fundamentalmente de la edad, del estado inmunológico del individuo y del tipo antigénico del virus. En general, los primeros episodios de infección provocan una afectación más extensa de las mucosas y de la piel, se acompañan con frecuencia de signos y síntomas generales y duran más que las recidivas ⁽³⁾.

Herpes orofaríngeo. La mayoría de los casos de infección orofaríngea por VHS corresponde a la infección por VHS-1. La primoinfección suele ser asintomática, pero con cierta frecuencia produce un cuadro de gingivostomatitis y faringitis que se acompaña generalmente de fiebre, malestar general, mialgias y adenopatía cervical. La reactivación a partir del ganglio del trigémino produce fundamentalmente afectación labial (herpes labial) y cursa con dolor, escozor y la aparición de vesículas que evolucionan a costra (2-3 días) y que se acompañan de una adenopatía submandibular dolorosa.

Herpes genital. Está provocado en el 60-70% de los casos por VSH-2 y el resto, por VHS-1. En los casos en los que la primoinfección es sintomática, el cuadro clínico suele caracterizarse por la presencia de fiebre, malestar general, mialgias, disuria, dolor local y adenopatía inguinal dolorosa que acompaña la aparición de las clásicas vesículas y úlceras que se extienden por el cérvix, la uretra y los genitales externos en la mujer y por el glande en el hombre. Estas lesiones se acompañan de manifestaciones de tipo sensitivo como distesias o hiperestesias, esto es, que el individuo tiene una sensación de hormigueo y cosquilleo en las zonas afectadas o bien presenta hipersensibilidad al roce con la ropa.

Encefalitis herpética. Está producida por el VHS-1 en la mayoría de los casos. La presentación clínica de la encefalitis herpética es aguda, con fiebre, cefalea y signos de focalidad neurológica, sobre todo referidos al lóbulo temporal.

Queratitis herpética. Se presenta con conjuntivitis, prurito ocular, fotofobia, edema palpebral, ardor intraocular, úlceras corneales y, en casos más graves, pérdida progresiva de la visión.

Panadizo herpético. Se presenta como una lesión en uno o varios dedos de la mano y es causada por la inoculación del herpes labial o genital a través de una herida de la piel. El cuadro clínico es de comienzo brusco y consiste en edema, eritema, dolor y lesiones vesiculares en el dedo afectado. Suele haber fiebre, linfadenitis y adenopatías regionales.

Infecciones neonatales. Se produce por el VHS-2 mayoritariamente y es más frecuente durante el parto. Se presenta tras el contacto de la piel y mucosas del feto con secreciones genitales de la madre infectadas con el virus. Se asocia con una alta incidencia de infección diseminada con afectación del SNC (letargo, retraso psicomotor, temblores, irritación meníngea) y de otros órganos (nistagmo, ceguera).

Infección herpética en el paciente inmunodeprimido. Los pacientes inmunodeprimidos, incluyendo los grandes quemados, corren el riesgo de padecer infecciones graves por VHS. En pacientes sometidos a transplante de órganos, la infección puede ser asintomática, aparecer en forma de herpes genital u orofaríngeo, provocar esofagitis, neumonitis, traqueobronquitis, hepatitis o infección diseminada. En pacientes con neoplasias hematológicas, la infección provoca la aparición de cuadros mucocutáneos graves. Las infecciones por VHS son relativamente comunes en los pacientes con VIH.

Tratamiento de las infecciones herpéticas por VHS. La mayoría de los fármacos para tratar estas infecciones son análogos de nucleósidos que al ingresar en la célula huésped son fosforilados e inhiben la síntesis de ADN del virus. El aciclovir (ACV) es el prototipo de este grupo de fármacos y se puede usar por vía oral, tópica o parenteral. Otros antivirales que usan el mismo mecanismo de acción que el ACV son: penciclovir, trifluridina, fanciclovir, valaciclovir e idoxiuridina. El fármaco foscarnet, análogo del pirofosfato inorgánico, inhibe directamente a la ADN polimerasa y es el tratamiento de elección en los casos de resistencia al aciclovir. El tratamiento tópico de las lesiones cutáneas y mucosas se puede realizar con idoxiuridina oftálmica, aciclovir y ácido glicirrínico. Con estos tratamientos se logra disminuir las manifestaciones locales y se reduce el tiempo de manifestaciones clínicas del brote herpético.

El ACV es un análogo acíclico del nucleósido 2´desoxiguanosina ⁽⁴⁾, que presenta una potente actividad frente al VSH. Además, recientes estudios han demostrado que el aciclovir también tiene actividad anticancerosa y anti-hepatitis B ⁽⁵⁾. Tras penetrar en la célula infectada por el VSH, el aciclovir es transformado en aciclovir-monofosfato mediante una timidín-quinasa específica del virus, para posteriormente convertirse en aciclovir-trifosfato (que es la forma activa del fármaco) por la acción de quinasas celulares ⁽⁶⁾. Este compuesto compite con el nucleósido natural inhibiendo la ADN-polimerasa y actuando como finalizador de la cadena de ADN al impedir la unión sucesiva en su cadena lateral de nuevos nucleótidos. El aciclovir-trifosfato es un

inhibidor 30-50 veces más potente de la ADN-polimerasa del herpes simple que de la ADN-polimerasa humana, lo que explica su baja toxicidad. Valaciclovir es un profármaco que se transforma en aciclovir en el intestino e hígado durante la absorción oral ⁽⁷⁾.

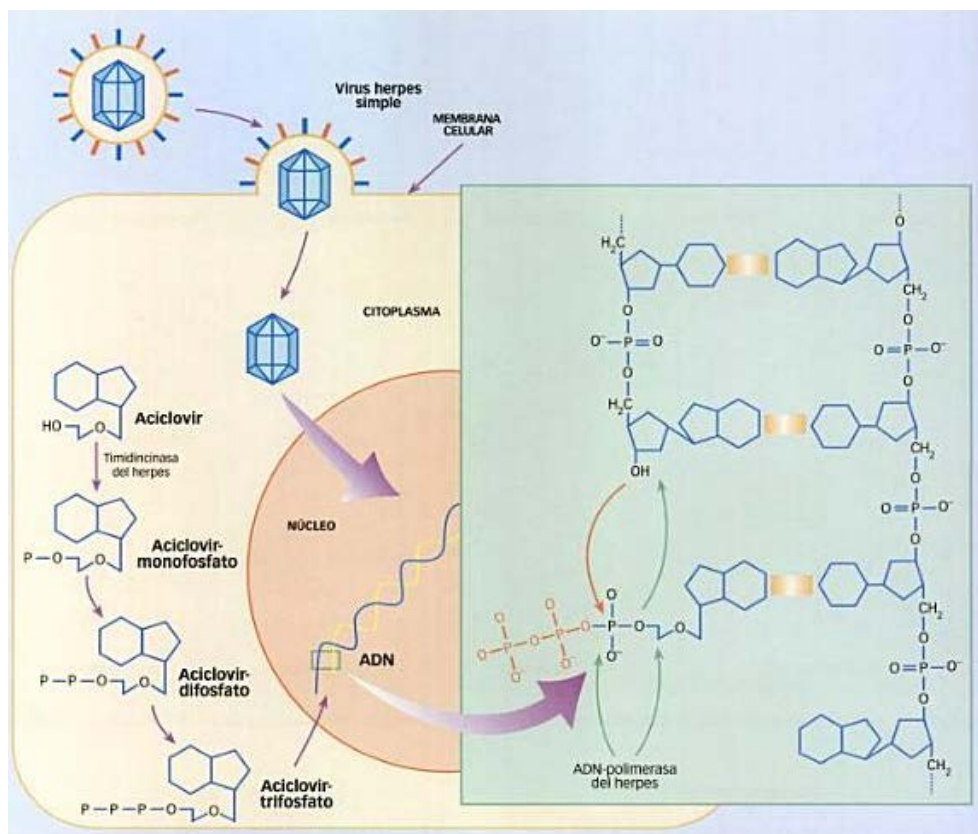


Fig.2. Mecanismo de acción del aciclovir

Cuando la infección vírica por VHS se limita a la piel se considera de especial interés la administración tópica del ACV porque se consiguen niveles más altos de principio activo en la capa basal de la epidermis, que es la zona de máxima replicación viral ⁽⁸⁾. Además, esto supone que haya menos efectos adversos que por vía sistémica. Sin embargo, la molécula de aciclovir es hidrófila, así que no presenta unas características óptimas para su penetración en la piel a través del estrato córneo (capa más externa de la piel).

Nanotecnología en la actualidad

El uso de los sistemas de liberación convencionales junto con los nuevos sistemas de liberación de fármacos (DDS) ayuda a hacer frente a varios problemas que se dan en esta etapa: desfavorable farmacocinética y distribución que dan lugar a efectos

colaterales indeseados, degradación rápida en el torrente sanguíneo, y la falta de llegada del fármaco a su diana, lo que provoca menos efectividad.

En este sentido, los nanotransportadores pueden ser la solución a estos problemas y son la alternativa que han demostrado tener un potencial clínico significativo ⁽⁹⁾.

Introduciendo nanomateriales dentro de vesículas, muchos nanotransportadores (Fig. 3) se han desarrollado para asegurar una correcta liberación de fármacos y para conducirlos a su diana terapéutica para evitar efectos colaterales en la mayor medida posible.

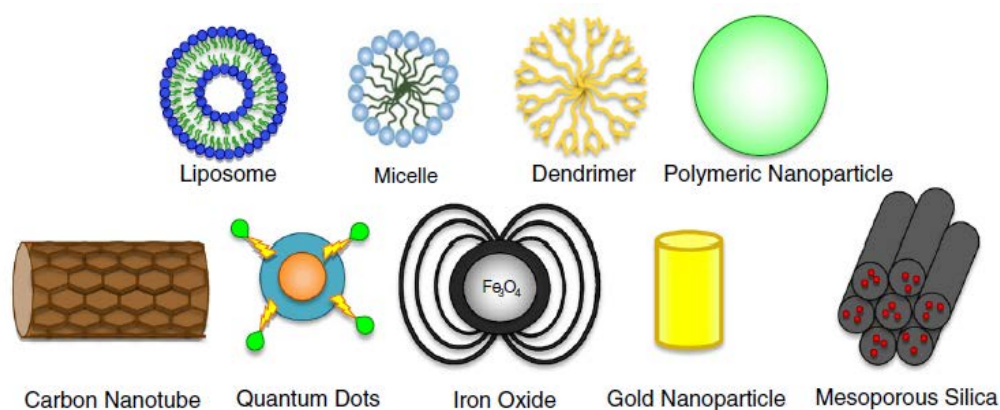


Fig.3. Principales nanotransportadores usados para la liberación de fármacos: la fila superior muestra los nanotransportadores convencionales, mientras que la fila inferior muestra los novedosos nanotransportadores inorgánicos

El último objetivo de los nuevos sistemas de liberación de fármacos es generar formulaciones útiles en terapéutica y clínica para tratar diferentes enfermedades.

Un nanotransportador “ideal” debería cumplir estos requisitos:

- Formulación con materiales biocompatibles, bioexcretables o biodegradables
- Alta capacidad para almacenar el fármaco
- Asegurar su liberación en la diana para evitar células y tejidos sanos
- Indetectable o nula liberación prematura del fármaco
- Mecanismo de liberación controlada para obtener el efecto deseado en el sitio diana

Los liposomas, descritos por Bangham en 1965, son sistemas sólidos coloidales (nanopartículas) compuestos por fosfolípidos a los que se añaden diversas sustancias e incluso macromoléculas como proteínas de membrana o polímeros artificiales.

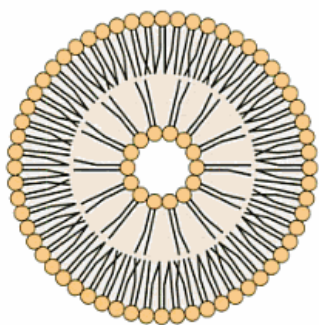


Fig.4. Sección transversal de un liposoma. Cada estructura tiene una estabilidad inherente debida a la interacción hidrofóbica de las cadenas hidrocarbonadas y la atracción de los grupos de las cabezas polares hacia el agua.

Se ha comprobado la efectividad de la administración mediante liposomas de aciclovir, obteniendo mejores resultados por vía intravenosa y tópica. La incorporación de fármacos a los liposomas se puede realizar incluyéndolos en la fase acuosa (interior), o bien en los lípidos de la pared liposomal ⁽¹⁰⁾. Sin embargo, aunque los fosfolípidos son biodegradables y no son tóxicos, los liposomas presentan problemas en la práctica por la baja estabilidad físico-química de las suspensiones acuosas en este tipo de vesículas.

Por estas razones, se está estudiando el uso de otras moléculas anfipáticas que sean alternativas a los fosfolípidos para obtener otros nanotransportadores. Por ejemplo, el uso de surfactantes no iónicos da lugar a los niosomas, vesículas similares a los liposomas pero más versátiles, más baratas y con mayor estabilidad.

3. Objetivos

El principal objetivo del trabajo es sintetizar los resultados de los estudios existentes en la literatura científica sobre el uso de nanotransportadores en la administración oral, sistémica y tópica de aciclovir, así como el uso de otras técnicas que puedan ser interesantes de cara a la mejora en la absorción del principio activo.

4. Material y métodos

Se han tomado como referencia estudios recientes, desde el año 2013 al año 2015, que usan el aciclovir en formulaciones con nanopartículas de diferente naturaleza y que comparan los resultados de biodisponibilidad con los obtenidos si administráramos el

aciclovir formulado tradicionalmente. Se han valorado los resultados para comprobar si las nuevas formulaciones resultan beneficiosas en términos de estabilidad, liberación, administración, absorción y toxicidad, y si son capaces de solventar los problemas que tiene el aciclovir por su hidrofilia.

Las bases de datos consultadas han sido:

- Science Direct. Base de datos que recoge referencias y artículos científicos de las revistas más prestigiosas.
- Nanotecnología. Portal sobre nanotecnología y neurociencia en español.
- PubMed Health. Se considera la base de datos de referencia médica más importante del mundo. Contiene citas bibliográficas, resúmenes de revistas biomédicas y millones de artículos desde 1966.

5. Resultados y discusión

Los nanotransportadores han demostrado un considerable potencial en la liberación de una gran cantidad de fármacos aumentando su eficacia farmacológica y terapéutica.

Un ejemplo de mejora en el control de la liberación del aciclovir en las distintas vías es el uso de micropartículas y nanopartículas de sílice porosa (PSi), cuya superficie fue modificada mediante oxidación térmica (TOPSi) e hidroxilación con ácido undecilénico (UnPSi) en un estudio publicado en el año 2015 ⁽¹¹⁾. El aciclovir fue introducido dentro de las micropartículas mediante adsorción física y enlaces covalentes. La superficie química y la carga de ACV dentro de las micropartículas fueron caracterizadas usando la espectroscopía de infrarrojos por transformada de Fourier (FTIR) y por microscopía electrónica de barrido (SEM). La liberación del fármaco *in vitro* fue llevada a cabo con un tampón fosfato salino y la cantidad de aciclovir liberada se midió con espectrometría UV. Además, el cambio de color de las partículas fue monitorizado mediante microscopía óptica para observar el sistema de liberación. Se prepararon micropartículas de sílice con tres superficies químicas distintas y se vio que en todas ellas la liberación estaba controlada.

A continuación, se muestran diferentes estrategias para mejorar las propiedades del aciclovir mediante las distintas vías de administración empleadas en la terapéutica:

Vía bucal

Se han obtenido muchas ventajas en el uso de estas vesículas en preparaciones bucales de aciclovir y está demostrado que pueden reducir la degradación del fármaco y que éste pueda ser atrapado en polímeros⁽¹²⁾. Los films de preparados bucales de aciclovir se han encontrado menos coloridos que los utilizados normalmente, suaves, translúcidos y homogéneos. Además, el pH tenía valores cercanos al pH neutro (6,8-7,6) y no parece que haya causado irritación o daño en la mucosa bucal.

También se ha demostrado la uniformidad de reparto del principio activo, con un 89-94% de aciclovir en los films (desviación estándar: 2,87-5,98%). Otro aspecto a valorar es la alta hidratación que consiguen estos preparados y su adhesión a la mucosa bucal, algo que en principio parece positivo, pero se demostró que la excesiva hidratación de los films provocaba la erosión de la matriz polimérica. La mucosa bucal de los ratones se considera un buen modelo para comparar el efecto de estos films con la mucosa bucal humana.

En el estudio se vio también que la membrana del film permanecía intacta tras cuatro horas, aunque la superficie de la región activa del film estaba ligeramente erosionada debido a la separación de las nano-esferas. Además, los preparados bucales fueron capaces de prolongar la liberación de aciclovir y reducir su frecuencia de administración con respecto a la vía oral. La biodisponibilidad también fue mayor debido al transporte a través de la mucosa de los nanotransportadores hacia el torrente sanguíneo.

Vía parenteral

La vía parenteral es una de las rutas más efectivas para la liberación del fármaco. Sin embargo, requiere inyecciones frecuentes para mantener unos niveles plasmáticos adecuados y esto resulta incómodo y doloroso para el paciente.

Éste y otros problemas asociados con la administración parenteral convencional se podrían ver solventados mediante el uso de nanopartículas, que son capaces de proporcionar una correcta liberación del fármaco y asegurar su llegada al sitio diana.

Esto es especialmente importante en fármacos que tengan baja biodisponibilidad, como es el caso del aciclovir.

En el año 2007, Mukherjee et al. presentaron un estudio ⁽⁹⁾ para hacer una comparativa entre aciclovir formulado con liposomas y aciclovir con niosomas usando colesterol, lecitina de soja y Sp20, un surfactante no iónico. Investigaciones *in vitro* demostraron que los liposomas eran capaces de aumentar el tiempo de residencia del fármaco y además el aciclovir tenía menos toxicidad formulado de esta manera. Los niosomas demostraron una mayor estabilidad que los liposomas.

También se ha estudiado el uso de polietilenglicol (PEG) para cubrir la superficie de las nanopartículas, fenómeno descrito como “PEGilación” ⁽¹³⁾. PEG tiene como función proteger la superficie de las nanopartículas de agregación, opsonización y fagocitosis, y prolongar el tiempo de circulación del fármaco en la sangre.

Además, numerosos estudios han comprobado que, después de una inyección intravenosa de liposomas PEGilados, se forman anticuerpos PEG-específicos. Laverman y Dams comprobaron además que se producía una activación del complemento y una reducción significativa de la semivida después de la segunda inyección. Se está investigando cómo evitar respuestas inmunológicas indeseadas y aumentar el aclaramiento, y parece ser que inyectar una dosis inicial de liposomas podría ser la solución.

En otro estudio se investigó el uso de un polímero conocido como Eudragit RLPO[®] en la formulación con nanopartículas de aciclovir para aumentar su eficacia⁽¹⁴⁾. La liberación *in vitro* de los preparados de aciclovir con nanopartículas se evaluó mediante diálisis, utilizando una técnica con bolsas de difusión con un tampón fosfato, pH 7.4. El porcentaje de principio activo liberado desde el aciclovir con Eudragit RLPO[®] en nanopartículas se encontraba en el rango de $71.62 \pm 1.72\%$ hasta $93.25\% \pm 1.02\%$. La liberación del principio activo desde estas nanopartículas era más dependiente de la cantidad de fármaco cargado en ellas y además era más rápida, ya que el tamaño de partícula de las nanopartículas de Eudragit RLPO[®] era más pequeño, de tal forma que el área de superficie se encontraba aumentada y esto permitía una liberación más rápida.

Vía tópica

Se han desarrollado formulaciones tópicas de aciclovir basándose en el uso de ácidos biliares y aminoácidos para aumentar su permeabilidad ⁽¹⁵⁾. Además, el uso combinado de aciclovir y de L-lisina tendría un efecto beneficioso en el tratamiento del herpes. Numerosas referencias bibliográficas se basan en que el consumo regular de L-lisina reduce el número y la intensidad de las recidivas del virus (McCune et al., 1984; Griffith et al., 1987; Flodin, 1997). Se prepararon entonces cremas que contenían un 5% (w/w) de fármaco puro o su equivalente como un sistema ternario equimolecular junto con ácido ursodesoxicólico (UDC) y L-lisina, siguiendo la composición de formulaciones comercializadas (Cycloviran, ZoviraxTM, AcycvirTM). La fórmula obtenida fue caracterizada adecuadamente en términos de pH, extensibilidad, propiedades reológicas y estabilidad. Con la ayuda de investigaciones futuras que determinen el papel de los aminoácidos básicos en el aumento de la permeabilidad del aciclovir, las formulaciones que contengan un sistema binario de aciclovir y UDC, en forma ácida y de sal, se evaluaron para hacer una comparativa.

Se estudió también la permeabilidad del fármaco en las formulaciones que contenían el sistema binario de aciclovir con UDC para clarificar el papel actual del aminoácido L-lisina. Se comprobó que la permeabilidad aumentaba de forma significativa cuando la L-lisina se añadía junto con UDC para formar un sistema ternario junto con el aciclovir (Fig. 5). Además, se confirmó el efecto sinérgico dado por el uso combinado de UDC y L-lisina cuando se obtuvieron los valores de permeabilidad de las cremas que contenían únicamente aciclovir y UDC, que eran más bajos que los obtenidos usando L-lisina.

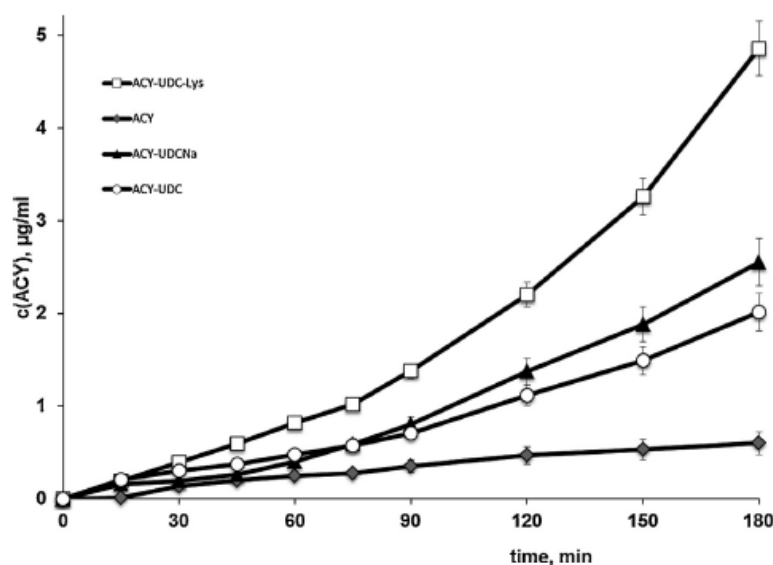


Fig.5. Perfiles de permeabilidad de aciclovir en formulaciones que contienen únicamente el principio activo o formando parte de un sistema ternario con UDC y L-lisina

6. Conclusiones

Hemos comprobado que numerosos estudios avalan que el uso de liposomas, niosomas y otras nanopartículas son beneficiosos de cara a su uso en la correcta liberación de fármacos, en concreto del aciclovir.

El estudio planteado sobre las preparaciones bucales de aciclovir, demuestra que la liberación *in vitro* de los films preparados con nanopartículas es controlada y se extiende en el tiempo. Lo mismo ocurre con los resultados *in vivo*, que demuestran la capacidad de estos films bucales de prolongar la absorción de aciclovir, incrementando así su biodisponibilidad. El estudio concluye que estos sistemas de liberación con nanopartículas son capaces de solventar el problema de la baja biodisponibilidad del aciclovir y se proponen como una alternativa en el tratamiento de las infecciones por VSH.

En el estudio que propone el uso de niosomas para las preparaciones parenterales de aciclovir, se determina que proporciona ventajas como una mayor estabilidad química que los liposomas y un menor coste. Esto se debe a que los niosomas se preparan con detergentes y colesterol, mientras que los liposomas se preparan con fosfolípidos (neutros o cargados) y colesterol. Sin embargo, no consta un estudio detallado acerca de su toxicidad. Existe, por tanto, un campo de investigación interesante de cara al conocimiento de la tolerancia del paciente a estos sistemas de liberación. Por ejemplo, no hay estudios sobre el destino de los surfactantes en células animales ni humanas, mientras que su metabolismo es esencial para los ensayos clínicos.

El uso de polietilenglicol (PEG) en la superficie de las nanopartículas para incrementar la liberación de aciclovir a nivel sistémico, también resultó exitoso. Se concluye el estudio diciendo que la “PEGilación” se propone como un nuevo método para superar numerosas barreras asociadas a las vías de administración de fármacos, pero sobre todo se centra en la vía parenteral. Sin embargo, se requiere un mayor número de estudios acerca del impacto de estos sistemas en la administración sistémica, coincidiendo con el estudio anterior.

Se estudio el uso de nanopartículas cargadas con aciclovir y Eudragit RLPO[®] para la administración parenteral. Se vio que el radio del polímero y la concentración de surfactante influenciaban el tamaño de partícula y la eficiencia de estos sistemas de liberación. Además, su estabilidad y sus condiciones físicas fueron cuantificadas usando FTIR. Se concluye el estudio diciendo que este sistema podría ser efectivo en la liberación del principio activo durante un periodo prolongado de tiempo.

Otra vía de administración del aciclovir es la tópica, donde la eficacia del fármaco es variable por su baja penetración en la piel. Se comprobó *in vivo* que el uso de aciclovir junto con UDC y L-lisina resultaba positivo de cara al tratamiento del herpes, ya que influían en la capacidad de penetración por la piel y además reducían el número y la intensidad de las recidivas.

Como podemos comprobar, estamos ante un campo abierto de posibilidades de cara a la optimización del tratamiento del herpes. El aciclovir es el tratamiento más utilizado hoy en día pese a sus problemas de biodisponibilidad y su baja penetración por la piel debido a su bajo coeficiente de reparto. Sin embargo, el estudio de los nanotransportadores está dando buenos resultados y parece ser que podrían ser una alternativa para intentar solucionar estos problemas y aumentar la eficacia del principio activo.

7. Referencias bibliográficas

1. García Martos, P.; Fernández del Barrio MT.; Paredes Salido F. Microbiología clínica aplicada. 3ª ed. Madrid: Díaz de Santos; 1996. p. 284-286.
2. Romero Cabello, R. Microbiología y parasitología humana. 3ª ed. Buenos Aires: Panamericana; 2007. p. 294-297.
3. Ingraham, JL.; Ingraham, CA. Introducción a la microbiología II. Barcelona: Reverté; 1998. p. 650.
4. Lorenzo Fernández, P. Velázquez. Farmacología básica y clínica. 18ª ed. Buenos Aires: Panamericana; 2008. p. 920-922.

5. Yao, J.; Zhang, Y.; Ramishetti, S.; Wang, Y.; Huang, L. Turning an antiviral into an anticancer drug: nanoparticle delivery of acyclovir monophosphate, *J. Control. Release* 170 (2013) 414-420
6. Gennaro, AR. Remington Farmacia vol 2. 20^a ed. Buenos Aires: Panamericana; 2003. p. 1859.
7. Moroni, M.; Antinori, S.; Vullo, V. Manuale di malattie infettive. Italia: Masson; 2009. p. 22.
8. Gutiérrez Fernández de Molina, R. Estudios de difusión a través de la piel de formulaciones liposómicas de aciclovir. Madrid, 2011.
9. Marianecchi, C.; Di Marzio, L.; Rinaldi, F.; Celia, C.; Paolino, D.; Alhaique, F.; Esposito, S.; Carafa, M. Niosomes from 80s to present: The state of the art. *Adv Colloid Interface Sci* 205 (2014) 187-206.
10. Santos Ramos, B.; Guerrero Aznar, MD. Administración de medicamentos: teoría y práctica. Madrid: Díaz de Santos; 1994. p. 46.
11. Maniya, NH.; Sanjaykumar, R.; Murthy, ZVP. Fabrication and application of porous silicon multilayered microparticles in sustained drug delivery. *Superlattices and Microstructures* 85 (2015) 34-42.
12. Al-Dhubiab, BE.; Nair AB.; Kumria, R.; Attimarad, M.; Harsha, S. Formulation and evaluation of nano based drug delivery system for the buccal delivery of acyclovir. *Colloids and Surfaces B: Biointerfaces* 136 (2015) 878-884.
13. Soo Suk, J.; Xu, Q.; Kim, N.; Hanes, J.; Ensign, LM. PEGylation as a strategy for improving nanoparticle-based drug and gene delivery. *Advanced Drug Delivery Reviews* xxx (2015) xxx-xxx.
14. Gandhi, A.; Jana, S.; Kumar Sen, K. In-vitro release of acyclovir loaded Eudragit RLPO® nanoparticles for sustained drug delivery. *International Journal of Biological Macromolecules* 67 (2014) 478-482.
15. Cirri, M.; Maestrelli, F.; Mennini, N.; Mura, P. Combined use of bile acids and aminoacids to improve permeation properties of acyclovir. *International Journal of Pharmaceutics* 490 (2015) 351-359.